

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

528

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Annie JUTTEAU

Née le 1^{er} Décembre 1926, à Mont-Saint-Aignan (Seine Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES DIVERS EMPLOIS
D'UN ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE
EN PÉRIODE PRÉ-, PER- ET POST-OPÉRATOIRE

Président : M. MOULONGUET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Annie JUTTEAU

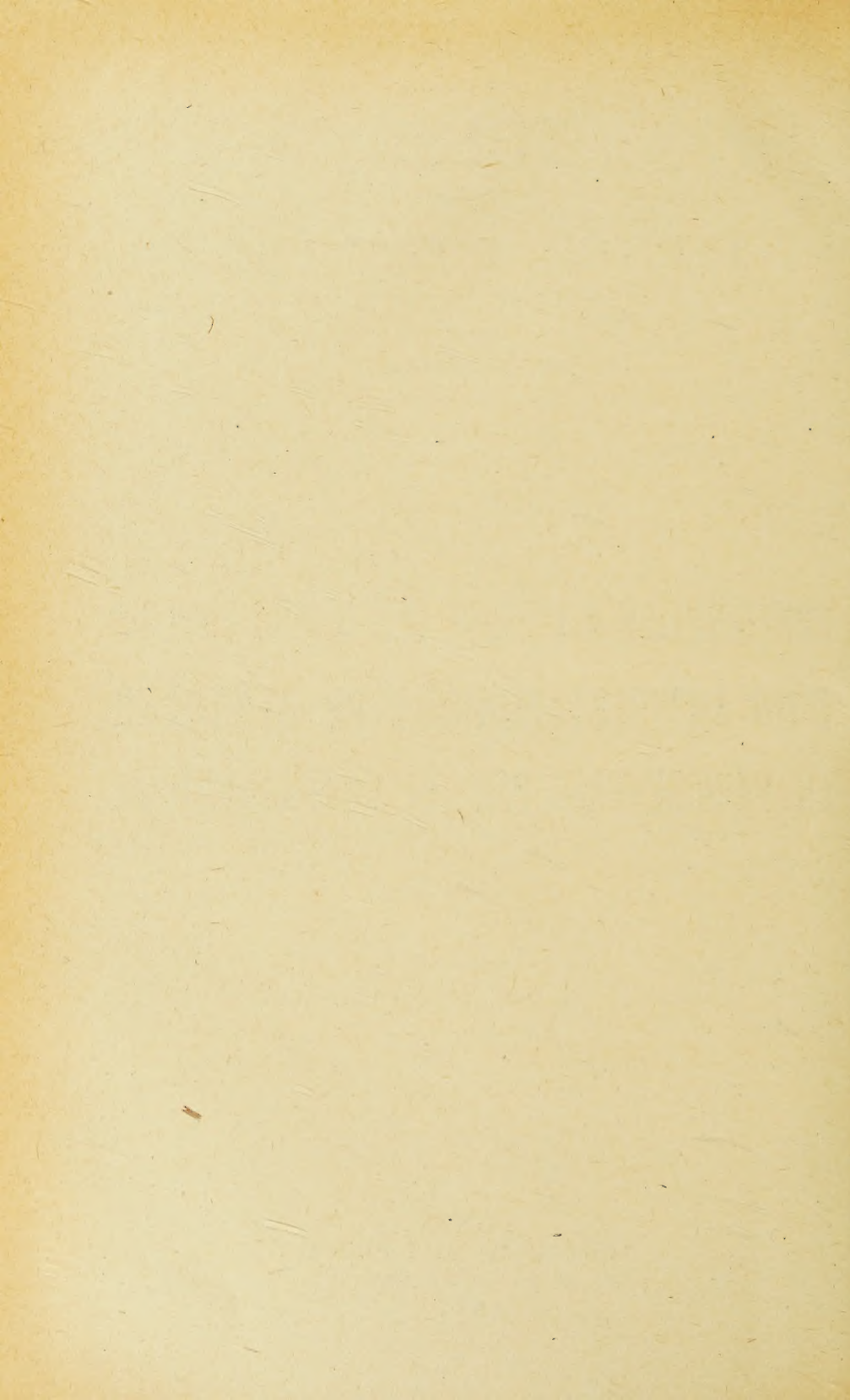
Née le 1^{er} Décembre 1926, à Mont-Saint-Aignan (Seine Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES DIVERS EMPLOIS
D'UN ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE
EN PÉRIODE PRÉ-, PER- ET POST-OPÉRATOIRE

Président : M. MOULONGUET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN LÉON BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR JEAN VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	GASTINEL (P.)	
Biologie médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)	
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
	Saint-Antoine	CADENAT (F.)
	Salpêtrière	MONDOR (H.)
	Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO	
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
	Bichat	LAROCHE (G.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOL (P.)
	Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimen- taires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)	
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)	
Clinique urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)	
Histologie	CHAMPY (C.)	
Génétique	LAMY (M.)	
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE CAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie . . .	CORDIER (J.-C.)
	Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)
	Mlle GAUTHIER-
	VILLARS (P.)
Bactériologie . .	Pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
	FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)
	BOURLIERE (F.)
	ETTORI (J.)
Chimie médicale.	Pr. s. ch.
	JAYLE (M.-F.)
	Pr. s. ch.
Dermato-syphiligraphie	SCHAPIRA (G.)
	DEGOS (R.)
	BULLIARD (H.)
Histologie . . .	Pr. s. ch.
	COUJARD (R.)
	DESCLAUX (P.)
Hydrologie . . .	DEBRAY (C.)
Hygiène . . .	BOYER (J.)
	DEPARIS (M.)
Médecine légale .	DEROBERT (L.)
	GAULTIER (J.)
Neurochirurgie .	N...
Neurologie . . .	SEZE (S. DE)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Obstétrique . . .	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Ophtalmologie . .	VARANGOT (J.)
	OFFRET (G.)
	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.)
	Pr. s. ch.
	MADURO (R.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff . .	CHABAUD
Pathologie chirurgicale . .	ABOULKER (P.)
	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale . .	HUGUIER (J.)
	LAURENCE (G.)
	LEGER (L.)
Pathologie expérimentale .	OLIVIER (Cl.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (M.)
Pathologie médicale . . .	ROUX (M.)
	RUDLER (J.-C.)
	VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale .	MERKLEN (P.)
	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
Pathologie médicale . . .	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DECOURT (J.)
Pathologie médicale . . .	DOMART (A.)
	DREYFUS (G.)
	FAUVERT (R.)
Pathologie médicale . . .	HAMBURGER (J.)
	KOURILSKY (R.)
	MAURIC (G.)
Pathologie médicale . . .	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
Pathologie médicale . . .	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	MARIE (J.)
	LEVY (Mlle J.)
Pharmacologie . . .	Pr. s. ch.
	CHEYMOL (J.-H.)
Physiologie . . .	BARGETON (D.)
	PARROT (J.-L.)
	DOGNON (A.)
Physique médicale . . .	Pr. s. ch.
	DJOURNO (A.)
	GOUGEROT (L.)
Psychiatrie . . .	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile . . .	MICHAUX (L.)
Stomatologie . . .	CHAPUT (M ^{me} A.)
Thérapeutique . . .	PERRAULT (M.)
Thérapeutique . . .	chargé d'enseign.
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.)
	{ MENEGAUX (G.)		{ SOULIE (E.)
	{ PATEL (J.)	Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.)
	{ SICARD (A.)		{ ECALLE (G.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique RENARD (G.)	
	{ BROUET (G.)		
	{ CACHERA (R.)	Clinique O.R.L.	
	{ GARCIN (J.)		
	{ HAGUENAU (M.)	Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)
	{ LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOULONGUET

Professeur de la Chaire de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Chirurgie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

A MADAME LE DOCTEUR MENDEL

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.*

*En témoignage de respectueux
attachement et de très vive recon-
naissance.*

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE ROUEN

INTRODUCTION

Depuis quelques années, l'anesthésiologie et la réanimation ont fait d'immenses progrès qui ont permis aux chirurgiens des interventions autrefois inconcevables parce que leur durée et la gravité du choc opératoire qu'elles entraînaient les rendaient impossibles à supporter pour l'opéré.

On réussit maintenant de mieux en mieux à donner au malade l'anesthésie dans des conditions physiologiques, c'est-à-dire sans que celle-ci s'accompagne d'une asphyxie relative comme c'était à peu près fatal avec les techniques anciennes : ce fut la découverte capitale en anesthésie. Mais il reste cependant ce fait : tous les anesthésiques, si bien administrés qu'ils soient, sont à un degré plus ou moins marqué des toxiques, et tant que cet anesthésique idéal non toxique n'aura pas été trouvé, l'anesthésie restera une agression pour l'organisme.

C'est pour cette raison qu'on s'est efforcé par toutes sortes de méthodes de minimiser cette agression en donnant le moins d'anesthésique possible (ne parlez pas maintenant, en effet, d'anesthésie sans anesthésique). On essaie donc de commencer l'anesthésie, de la préparer en rendant l'organisme plus réceptif à celle-ci, en utilisant des produits non toxiques (au moins aux doses employées). C'est une des actions de la prémédication. C'est aussi le rôle de curare qui permet d'obtenir un profond relâchement musculaire avec une narcose légère.

Et c'est enfin une partie de l'action d'un anti-histaminique que nous nous proposons d'étudier dans cette thèse.

Ses autres propriétés serviront à supprimer certains inconvénients, à améliorer certaines suites pénibles comme les vomissements post-opératoires, question encore mal résolue.

Dans le domaine de la réanimation, les nombreuses études sur la pathogénie du choc traumatique et de la maladie post-opératoire permettent actuellement de prévenir le choc et de le soigner efficacement grâce aux progrès des techniques de transfusion. Cependant, peut-être serait-il possible d'envisager la prévention du choc par une thérapeutique s'inspirant directement des travaux étiologiques et pathogéniques sur le choc.

C'est là la seconde partie de l'action de cet anti-histaminique en période opératoire.

Nous allons donc étudier ces trois problèmes importants :

- 1° préparer au mieux le malade, au point de vue psychique et physique, en vue de l'opération;
- 2° rendre l'anesthésie la moins nocive possible et donner à l'organisme plus de résistance vis-à-vis du choc;
- 3° essayer d'améliorer le réveil et les suites opératoires.

Nous avons choisi pour cette étude un dérivé de la phénothiazine, le 3277 RP ou Phénergan, tant à cause de sa grande activité antihistaminique que pour ses propriétés secondaires nombreuses qui seront d'une grande utilité en anesthésie.

HISTORIQUE

Avant d'étudier ses propriétés, nous allons d'abord revoir brièvement les travaux sur les antihistaminiques qui ont abouti à la synthèse du 3277 RP.

Les premières recherches sur les antihistaminiques furent entreprises à l'Institut Pasteur par BOVET. Le résultat fut la découverte de corps doués d'une certaine propriété antihistaminique mais insuffisante, et actifs à des doses très proches des doses toxiques. Ces premiers corps étaient le 929 F et le 1571 F.

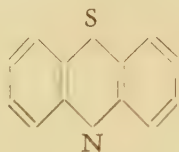
Les recherches furent continuées dans les laboratoires RHONE-POULENC en 1940. De très nombreux corps furent fabriqués et essayés. Leur activité antihistaminique était dosée d'après divers tests :

- nombre de doses mortelles d'histamine neutralisées par 20 mg par kg du corps étudié chez le cobaye;
- cessation du spasme de l'intestin isolé du cobaye, provoqué par l'histamine (mesurée par un index d'activité);
- prévention de l'asthme du cobaye provoqué par un aérosol d'histamine.

Parmi les produits les plus intéressants, RHONE-POULENC fabriqua le 2399 RP (Antergan) souvent assez mal toléré, puis le 2786 RP (Néo-Antergan) mieux supporté.

Enfin, en 1944-1945, les recherches sur les dérivés de la phénothiazine donnent un corps aux propriétés très intéressantes.

Chimiquement, c'est le diméthyl-amino 2-propyl 1-thiodiphénylamine.



Ce corps a été obtenu « par condensation des diméthyl-amino-chloro-alcanes avec la phénothiazine en présence d'amidure de sodium et au sein du xylène bouillant ».

Une brève comparaison avec ses prédécesseurs prouvera l'activité du 3277 RP.

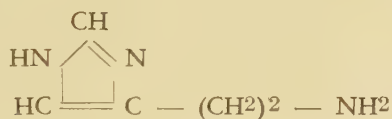
	Doses mortelles d'histamine neutralisées chez le cobaye
929 F	5
Antergan	50 à 60
Néo-Antergan	80
Phénergan	1.500

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES EXPERIMENTALES

Avant d'étudier l'action des antihistaminiques, il est nécessaire d'exposer rapidement les *propriétés de l'histamine*.

Ce corps a été synthétisé en 1907 par WINDAUS et WOGT, puis on l'a ensuite extrait de l'ergot de seigle et de tous les tissu animaux. Il contient un noyau imidazol.

Sa formule est :



— C'est un corps *très toxique*, tuant le cobaye à la dose de 1/2 milligramme par kg.

— L'injection d'histamine provoque chez l'animal « *le choc histaminique* » par vaso-dilatation des capillaires et modifications de la perméabilité vasculaire. Il en résulte une chute de la tension artérielle d'une part et, d'autre part, une diminution de la masse sanguine avec hyperconcentration du sang et polyglobulie.

Les gros vaisseaux, au contraire, subissent une vaso-constriction, il y a spasme des veines sus-hépatiques (fait important dans l'insuffisance circulatoire du choc).

— L'histamine fait *contracter les fibres lisses*, notamment celles de l'intestin, des bronches et de l'utérus. L'action sur les bronches est étudiée chez le cobaye en lui faisant respirer un aérosol contenant de l'histamine. On obtient alors une crise d'asthme expérimentale par broncho-spasme. C'est par cette méthode (HALPERN) qu'est dosée l'activité antihistaminique des différents produits essayés.

— L'histamine *augmente toutes les sécrétions*, sauf les sécrétions lactée et sudorale. L'action sur la sécrétion gastrique est utilisée en clinique.

— *Chez l'homme*, l'injection de un milligramme d'histamine provoque une hypersécrétion gastrique et salivaire, une baisse de la tension, une sensation de malaise général, de la rougeur du visage et des téguments.

L'atropine ne prévient aucune de ces manifestations.

PARROT a prouvé, à l'aide de nombreuses expériences, que l'*anaphylaxie* était comparable au choc histaminique. Les signes cliniques (début brusque, polypnée, baisse de la tension, tachycardie, vomissements, hypersécrétion gastrique, augmentation de la perméabilité capillaire), les signes humoraux (hyperconcentration du sang, leucopénie, augmentation des plaquettes, hyperglycémie) sont communs au choc histaminique et anaphylactique. On retrouve les mêmes symptômes particuliers, chez divers animaux, dans les deux chocs : spasme bronchique du cobaye, vaso-constriction pulmonaire et dilatation du ventricule droit chez le lapin.

Et, dans l'anaphylaxie, différents syndromes allergiques, les états de choc, on trouve un facteur commun : une augmentation de l'histaminémie.

Etudions maintenant l'action des antihistaminiques sur les symptômes provoqués par l'histamine.

— L'action *antitoxique* du Phénergan est très intense, puisque 20 mg par kg neutralisent chez le cobaye 1.500 doses mortelles d'histamine.

— Le Phénergan s'oppose au *choc histaminique*; chez le chien, il neutralise les différents troubles provoqués par l'injection d'histamine.

— Le Phénergan protège très efficacement le cobaye contre le *broncho-spasme histaminique*; 1 mg par kg empêche l'apparition de la crise d'asthme pendant dix heures environ.

— Par contre, comme tous les autres antihistaminiques, le Phénergan n'a pas d'action sur les *sécrétions*. On ne sait actuellement comment expliquer cette inactivité des antihistaminiques vis-à-vis des sécrétions glandulaires.

— Le Phénergan exerce une protection efficace des animaux d'expérience contre le *choc anaphylactique*. Cette action antianaphylactique est à peu près parallèle à l'action antihistaminique. Elle a été mise en évidence chez le cobaye *in vivo* et *in vitro*. Le chien, lui aussi, est protégé par une injection préalable d'un antihistaminique.

Après cette brève étude expérimentale du Phénergan, nous allons envisager les raisons et les indications de son emploi en période opératoire, puis les résultats qu'on peut en attendre.

AU COURS DE LA PÉRIODE PRÉ-OPÉRATOIRE

Le Phénergan peut être utilisé pour la *prémédication*.

Celle-ci a *différents buts* :

— elle doit tout d'abord *calmer l'anxiété* qui précède l'intervention chirurgicale chez beaucoup de sujets et leur rendre une sensation de tranquillité intérieure. Les travaux de CANNON ont montré que la peur intense (surtout quand elle ne s'extériorise pas) provoque une décharge d'adrénaline, qui aura divers inconvénients, en particulier d'augmenter le métabolisme basal;

— elle doit ensuite *faciliter l'anesthésie* par différents moyens :

1° La prémédication, déprimant non seulement l'activité psychique, mais aussi *réflexe* du sujet, prépare la narcose. Ceci permettra d'utiliser des anesthésiques faibles, de donner une dose moindre des autres anesthésiques.

En conséquence, le réveil sera plus rapide puisqu'on aura utilisé moins d'anesthésique.

2° Le deuxième moyen est la *diminution du métabolisme basal*.

GUÉDEL, dès 1937, a montré les relations existant entre la résistance à l'anesthésie et le métabolisme.

Si le métabolisme est augmenté, le sujet est plus résistant à l'anesthésie, il a besoin de plus d'oxygène

et aussi de plus d'anesthésique qu'un sujet à métabolisme normal.

LABORIT a montré que le métabolisme basal diminue par la *mise au repos du système neuro-végétatif*. En effet, le métabolisme est sous la dépendance des médiateurs de l'influx nerveux, c'est-à-dire de l'adrénaline et de l'acétylcholine.

L'adrénaline, qui augmente les combustions et la thermogénèse, augmente le métabolisme. L'acétylcholine, au contraire, ralentit les combustions et diminue le métabolisme.

Les drogues freinant la libération de l'adrénaline et favorisant l'action du parasympathique, auront donc une action heureuse sur l'anesthésie en diminuant le métabolisme.

L'atropine au contraire, qui interdit l'action anabolisante de l'acétylcholine, augmente le métabolisme.

3° *La diminution des sécrétions*, salivaire et bronchique, en particulier lorsqu'on utilise l'éther, est indispensable pour que le sujet puisse respirer sans gêne.

Les médicaments les plus couramment employés en prémédication sont :

La morphine : par ses nombreuses propriétés, elle remplit les conditions énumérées plus haut. Mais elle a des inconvénients :

- il est impossible d'en faire aux sujets âgés et aux enfants;
- elle déprime la respiration;
- il existe des intolérances à la morphine; en effet, celle-ci a une action sur le foie : elle produit un spasme des conduits biliaires. Et c'est là l'origine de nausées et de vomissements.

On lui adjoint l'*atropine* à cause de ses propriétés parasympathicolytiques, quoique cela contredise ce qui a été dit plus haut sur la diminution du métabolisme.

En effet, l'inhibition du vague est nécessaire quand on fait une anesthésie starter au pentothal.

De plus, elle tarit plus ou moins les sécrétions salivaire et bronchique.

Ses inconvénients sont de provoquer de la tachycardie, de donner une mydriase importante, gênante pour la recherche des signes oculaires de l'anesthésie, et d'augmenter le métabolisme de 10 à 20 %, mais ces deux dernières propriétés sont contrebalancées par la morphine.

La *scopolamine* est employée aussi à la place de l'atropine. Elle a les mêmes propriétés; de plus, elle agit sur les centres supérieurs. Elle ne peut être utilisée chez le vieillard car elle est toxique et produit souvent des troubles psychiques.

Voyons maintenant ce que l'on peut attendre du *Phénergan* en tant que prémédication.

On utilise dans ce cas surtout ses propriétés secondaires qui prennent ici leur importance.

Celles-ci sont intéressantes :

— Le Phénergan est un *produit hypnogène*. Il provoque une somnolence souvent très marquée. Cette propriété, qui a été signalée comme un défaut en thérapeutique courante, est ici très utile. LABORIT lui reconnaît une puissance hypnogène supérieure à celle des opiacés aux doses habituelles. Les sujets se montrent diversement sensibles au pouvoir somnifère du produit, mais on a pu en voir certains dormir d'un sommeil invincible pendant plusieurs heures.

— Le Phénergan *diminue le métabolisme*. Le mécanisme de cette action n'est pas encore complètement élucidé.

Il a de plus une *action antithermique*.

Cette propriété a été étudiée expérimentalement par HALPERN sur le rat normal et surrénalectomisé et sur le lapin.

Le Phénergan provoque, à la dose de 5 milligrammes pour 100 grammes, une baisse de température de 3 à 4 degrés chez le rat normal, de 7 à 9 degrés chez le rat surrénalectomisé. Chez le lapin, à la dose de 25 milligrammes par kg, on obtient une baisse de température de 1 degré 8 au maximum.

Cette action hypothermisante serait due probablement à une action sur les centres hypothalamiques et il faut remarquer que les activités antihistaminique et hypothermisante sont parallèles.

Cette propriété est importante, l'élévation de la température entraînant celle du métabolisme.

— *Son absence de toxicité* pour la souris, la dose léthale est de 250 à 300 milligrammes par kg, alors que la dose courante en thérapeutique humaine est de 50 milligrammes en ingestion ou injection.

Les divers incidents ou accidents signalés au cours de traitements par les antihistaminiques sont surtout imputables à des produits fabriqués avant le 3277 RP.

— On signale des brûlures gastriques, nausées, anorexie. Ici, en période opératoire, le Phénergan étant employé en injection, cet incident n'est pas à craindre.

— Le Phénergan peut produire des troubles nerveux, céphalée, vertiges et très rarement des phénomènes d'excitation.

— Les accidents sanguins sont très rares : deux cas d'agranulocytose curable (causés par l'Antergan et non le Phénergan).

— Enfin, accidents histaminoïdes, c'est-à-dire exacerbation des phénomènes allergiques et passage d'un accident allergique à un autre.

Le Phénergan n'est toxique ni pour le foie, ni pour les reins. Il n'a pas d'action sur la respiration. En injection intraveineuse, il peut parfois faire baisser un peu la tension artérielle. Il est préférable de l'injecter par voie intramusculaire.

— Le Phénergan en prémédication est particulièrement indiqué chez les *sujets allergiques* et surtout chez les *asthmatiques* où il prévient l'apparition d'une crise d'asthme au cours de l'anesthésie. Le Phénergan, s'opposant au bronchospasme, évite cette éventualité très grave.

L'inconvénient du Phénergan et *son inactivité sur les sécrétions*.

POSOLOGIE.

La veille de l'intervention, un ou deux comprimés de 3277 RP remplacent les barbituriques employés habituellement. Une heure avant l'intervention, une injection intramusculaire de 0,05 g de Phénergan, associée à l'atropine, et à la morphine selon les cas.

AU COURS DE L'INTERVENTION

Les propriétés du Phénergan s'avèrent utiles tant à l'anesthésie qu'à la *réanimation* de l'opéré.

1°. — L'emploi du Phénergan a sur l'anesthésie une *action de potentialisation*.

LABORIT le démontre par une expérience très simple.

On a deux lots de cobayes de 300 grammes.

Les premiers sont endormis sans aucune préparation. Il faut 6 à 8 centimètres cubes d'éther pour arriver à peine au stade chirurgical de l'anesthésie.

Le deuxième lot est préparé par une injection de 2 milligrammes de 3277 RP une demi-heure avant l'anesthésie. 2 à 3 centimètres cubes d'éther sont alors suffisants pour obtenir une narcose profonde.

Il y a donc tout intérêt à rendre l'anesthésie plus facile tout en utilisant une dose moindre d'anesthésique.

L'effet de potentialisation le plus marqué s'obtient avec le *curare* (curares naturels ou curarisants synthétiques), permettant, d'après LABORIT, d'employer celui-ci par voie intramusculaire et avant l'anesthésie. Certaines des propriétés du curare agissent en effet en concordance avec celles du Phénergan :

— le relâchement musculaire produit une diminution des combustions de l'organisme et, par cela, du métabolisme;

— le curare produit une interruption des synapses neurovégétatives (LANGLEY, LABORIT), en particulier au niveau des ganglions sympathiques, et freine ainsi la libération de l'adrénaline.

Cette action du curare vient compléter l'action d'interruption des synapses centrales, du Phénergan, action étudiée par SIGWALD dans la maladie de Parkinson et dans certains syndromes pyramidaux.

2°. — Nous venons de voir que le Phénergan potentialise le *curare*, mais il a de plus l'intérêt de prévenir les incidents causés par l'injection de ce produit. En effet, le curare peut provoquer dans l'organisme une décharge d'histamine entraînant une baisse de la tension et un bronchospasme. Le Phénergan, par son action antihistaminique, prévient ces phénomènes. Il faut cependant reconnaître que la plupart des observations de bronchospasme ont été faites en médecine expérimentale et sans anesthésie.

D'ailleurs, ce bronchospasme cède par l'injection d'une deuxième dose de curare (KERN).

3°. — Le Phénergan a enfin des *propriétés antichoc* que nous allons maintenant étudier.

Le *système neuro-végétatif* joue un rôle considérable dans la genèse du choc. Le traumatisme opératoire produit une série de stimuli « nociceptifs » (CRILE) transmis par les voies végétatives, et c'est le point de départ de « perturbations en chaîne » pouvant entraîner le choc. LABORIT, dans des travaux expérimentaux, a réussi à prévenir le choc, uniquement grâce à une thérapeutique neuro-végétative appropriée. Il a fait par cette méthode des gastrectomies et d'autres interventions choquantes sans qu'apparaisse un choc (à condition évidemment que la perte sanguine à elle seule ne soit assez importante pour le produire).

Le système neuro-végétatif agit par l'intermédiaire de *substances médiatrices* sur le *système réticulo-endo-*

thélial des vaisseaux, ainsi que cela a été démontré par REILLY. Ses expériences prouvent qu'une excitation neuro-végétative entraîne une hyperactivité du système réticulo-endothélial, alors qu'une excitation très intense, qui devient une irritation, produit une nécrose de celui-ci.

Parmi les substances médiatrices, l'histamine a une place importante. Elle possède une action excitante sur le système réticulo-endothélial.

Une excitation modérée du système neuro-végétatif qui produit une quantité modérée de substance médiatrice, aura une action favorable par excitation réticulo-endothéliale. Mais un stimulus nerveux intense, entraînant une libération anarchique de cette substance médiatrice, aura pour conséquence une atteinte plus ou moins marquée du système réticulo-endothélial. Celle-ci se traduira par des altérations de la perméabilité capillaire et de la paroi des vaisseaux.

Cette théorie, qui donne au choc une *origine nerveuse*, n'est pas bien entendu la seule qui ait été avancée. D'autres théories voient dans l'insuffisance circulatoire, fait indiscutable, non pas la conséquence, mais l'élément déclenchant le choc, et envisagent son apparition de différentes manières. La théorie toxique explique le choc par la diffusion dans l'organisme de substances toxiques à partir de l'endroit lésé par l'agression. Sans doute, le choc d'étiologie très complexe n'a-t-il pas une pathogénie univoque, et chaque théorie se vérifie dans certains cas.

Cependant, l'*altération de la perméabilité capillaire*, expliquée de différentes manières, reste un fait primordial (elle est prouvée par les perturbations humorales au cours du choc) et les antihistaminiques vont donc agir sur le choc par une de leurs propriétés qui est la plus importante selon HALPERN :

L'action sur la perméabilité capillaire.

HALPERN a découvert cette propriété en 1942.

Il provoque chez le chien un choc peptonique qui se manifeste par une chute de la tension artérielle, une hémococoncentration et une incoagulabilité du sang. Ce choc (à la dose de 0,15 de peptone par kg) devient irréversible et entraîne la mort.

L'Antergan protège le chien contre le choc peptonique. Si on analyse les symptômes, on constate que la chute de tension n'est pas supprimée, mais il ne se produit pas d'hémococoncentration. Le choc n'apparaît pas, la tension remonte et le chien guérit.

Il semble donc que l'antihistaminique a agi sur la perméabilité capillaire puisqu'il a empêché l'hémococoncentration.

Le Professeur BINET et STRUMZA ont fait la même constatation en 1946, en étudiant le choc histaminique.

Diverses expériences ont été réalisées pour donner la preuve de cette propriété des antihistaminiques.

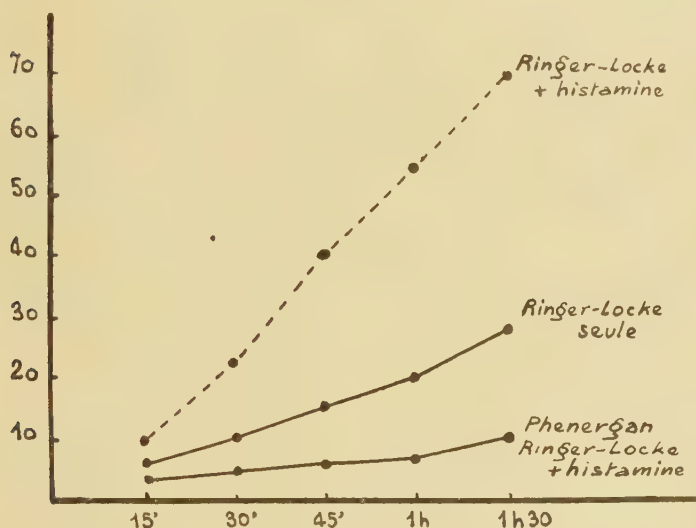
On utilise pour ces recherches certains colorants d'un poids moléculaire élevé, comme le bleu d'Evans ou le bleu de Trypan qui, dans la circulation, ont les mêmes propriétés que les protides.

— *La technique de MENKIN* consiste, après avoir injecté par voie intraveineuse un de ces colorants puis une substance altérant la perméabilité capillaire, à observer la coloration de la peau où le bleu apparaît. Cette technique a permis de démontrer l'action préventive des antihistaminiques sur l'altération capillaire.

— *La technique de HALPERN* a l'avantage d'être quantitative; on introduit chez le lapin, grâce à une sonde par voie intrapéritonéale, une solution de Ringer-Locke seule, ou additionnée d'histamine à 1/100.000^e, et on injecte alors par voie intraveineuse le bleu de Trypan.

Grâce à la sonde intrapéritonéale, on retire du liquide péritonéal dont on dose la teneur en bleu de Trypan, on refait ensuite la même expérience après injection préalable de Phénergan.

Le tableau suivant (d'après HALPERN) montre les résultats (la solution de Ringer-Locke, seule, produit à cause du traumatisme une certaine altération capillaire) :



D'autres syndromes provoqués par une atteinte locale de la perméabilité capillaire ont été étudiés par HALPERN.

L'œdème aigu du poumon, produit expérimentalement soit par des gaz toxiques, soit par l'adrénaline, est prévenu dans une très grande proportion des cas, par l'administration de Phénergan.

L'œdème aigu par l'adrénaline est causé par deux sortes de facteurs : hypertension artérielle et action sur la paroi capillaire; le Phénergan n'agit pas sur le facteur hypertension, mais seulement sur la paroi, alors

que certains sympathicolytiques, prévenant aussi l'œdème aigu adrénalinique, agissent sur le facteur tensionnel.

Au contraire, l'œdème aigu par gaz toxiques, phosgène ou chloropicrine, provoqué par le seul mécanisme de l'altération capillaire, ne peut être prévenu que par l'antihistaminique.

S'agit-il d'un effet de compétition entre l'histamine et l'antihistaminique sur le même effecteur ? Il y aurait un antagonisme entre ces deux corps sur la même substance réceptive. Mais cette théorie a le défaut de ne pas expliquer l'inactivité des antihistaminiques sur les sécrétions glandulaires. S'agit-il au contraire d'un effet direct sur la membrane capillaire ? Les faits exposés plus haut ne le démontrent pas d'une manière tout à fait absolue. Cependant, dans les expérimentations sur l'œdème aigu, l'histamine ne semble pas entrer en ligne de compte et on peut admettre une action directe.

En tout cas, compétition avec l'histamine ou effet direct selon HALPERN, l'antihistaminique « aurait une action sur la membrane capillaire en diminuant sa perméabilité et en lui permettant de résister à la poussée hydrostatique ».

Il faut remarquer d'ailleurs, qu'en clinique, les antihistaminiques agissent au maximum dans les divers syndromes où il y a un trouble de la perméabilité capillaire : œdème de Quincke, urticaire, rhume des foins, asthme allergique avec œdème bronchique. Enfin, on signale de bons résultats de la thérapeutique antihistaminique dans des zonas et certains cas de gastrite œdémateuse.

Il paraît donc démontré que les antihistaminiques ont une action puissante sur la paroi capillaire. Cette propriété a un intérêt capital dans la prévention du choc opératoire ou traumatique.

D'autre part, on a constaté que souvent au cours du choc, les vaisseaux spléniques et mésentériques étaient dilatés et gorgés de sang. Des expériences ont mis en évidence le rôle du verrou sus-hépatique dans la régulation de la circulation. Cette constatation a servi de base à une théorie sur le choc : sous l'influence d'une agression, un réflexe bloque ce verrou, et MAUTNER et PICK accordent une grande importance dans le choc, au *spasme des veines sus-hépatiques*, troublant la circulation de retour et jouant donc un rôle dans l'insuffisance circulatoire du sujet choqué. Ce spasme semble être d'origine histaminique, il est en tout cas levé par les antihistaminiques.

4°. — LABORIT signale de plus le rôle possible du Phénergan dans la *prévention des phlébites*. Des théories font actuellement une grande place aux troubles vaso-moteurs et aux phénomènes d'allergie à l'origine des phlébites. Une irritation nerveuse suffit pour faire apparaître une thrombose veineuse. D'autre part, GILSON et GRATIA ont produit expérimentalement des thromboses veineuses simplement en posant des brins de catgut le long des veines d'animaux sensibilisés, et LABORIT pense qu'il y a peut-être une part de phénomènes anaphylactiques dans la genèse des phlébites. Il en déduit que les antihistaminiques peuvent servir à prévenir les phlébites.

PÉRIODE POST-OPÉATOIRE

L'intervention terminée, se pose la question des *vomissements* qui sont assez fréquents au réveil.

Ceux-ci sont très pénibles pour le malade. Il est épuisé par les efforts qu'il fait pour vomir et ces efforts produisent une violente douleur au niveau de la cicatrice. Les vomissements ont, d'autre part, l'inconvénient de déshydrater et de déchlorurer l'opéré. Ils peuvent avoir une extrême gravité si le malade encore endormi est mal surveillé : le réflexe glottique n'étant pas réapparu, il est arrivé que des opérés se noient littéralement dans leurs vomissements.

La pathogénie et l'étiologie des vomissements post-opératoires sont assez difficiles à élucider.

GOLDBLAT, dans une étude sur ce sujet, distingue les vomissements à estomac plein et les vomissements purs.

— Dans les premiers, on peut trouver des causes pré-opératoires, malades opérés d'urgence auxquels on n'a pas fait de lavage gastrique, malades mal préparés, et des causes post-opératoires : déglutition de sang surtout dans les interventions d'O.R.L. et de stomatologie.

— Les *vomissements purs* peuvent être dus à divers facteurs :

- a) le rôle de la morphine dans la prémédication n'est pas négligeable, elle est souvent émétisante;

- b) certains anesthésiques entraînent davantage de vomissements, c'est le cas de l'éther et du chlorure d'éthyle. Ceux-ci seraient un peu moins fréquents dans les anesthésies intraveineuses au pentothal;
- c) un facteur réflexe joue, dû aux stimuli chirurgicaux venant de la région opératoire;
- d) il y a des facteurs individuels : les vomissements sont plus fréquents chez les enfants et les femmes enceintes;
- e) la proportion varie enfin selon l'intervention qui a été pratiquée. Ils sont particulièrement abondants en gynécologie (surtout hystérectomies), dans les appendicectomies. Ils sont rares dans les gastrectomies.

On a essayé de traiter ces vomissements par l'injection, au début de l'anesthésie de 100 milligrammes de *vitamine B6* ou *pyridoxine*.

GOLDBLAT, dans ses statistiques, donne 17,1 % de vomissements sans pyridoxine et 8,6 % après pyridoxine.

Il constate, de plus, une certaine euphorie et de l'excitation au réveil. La pyridoxine n'a pas d'action sur le pouls ni sur la tension artérielle. Elle se montrerait moins efficace dans les anesthésies au cyclopropane.

Mais ces résultats ont été contestés.

KERNIS et STODSKY ont étudié aussi l'action de la pyridoxine dans les anesthésies par inhalation; ils ne constataient pas de diminution des vomissements.

BELLUZI et BENATTI, eux aussi, déclarent l'inefficacité de la vitamine B6.

On a essayé aussi dans la prévention des vomissements la dramamine, sans grands résultats.

Nous avons constaté, dans le service du Professeur MOULONGUET, que la plupart de nos malades, qui avaient été prémédiqués au Phénergan, ne vomissaient pas au réveil. Ces résultats seront précisés dans les observations qui suivent. Il pourrait donc y avoir là une propriété intéressante du Phénergan.

Son action anti-émétisante a été signalée dans divers syndromes de pathogénie variée :

- très bons résultats dans le mal de mer (BEAUMONT) ;
- résultats satisfaisants dans les nausées et les vomissements de la grossesse (DOUGRAY) ;
- bons résultats aussi dans les vertiges et vomissements dus à un traitement prolongé par la streptomycine. Dans ce cas, seul le Phénergan est actif, alors que les autres antihistaminiques ne le sont pas.

L'action anti-vomitivie paraîtrait donc due à une propriété différente de l'effet antihistaminique.

En dehors de toute prémédication au Phénergan, il semble que les vomissements soient plus fréquents chez des sujets présentant une insuffisance hépatique plus ou moins marquée ou une certaine dyskinésie vésiculaire. Et les vomissements sont souvent la conséquence réflexe d'un spasme des voies biliaires. Le Phénergan aurait-il une action sur ce spasme ?

C'est là une propriété encore mal connue du Phénergan.

— Il s'agit ensuite de calmer les douleurs de l'opéré récent. Pour cela, on a l'habitude d'employer la *morphine*.

C'est évidemment le meilleur analgésique.

Mais elle a des inconvénients en période post-opératoire :

- son caractère émétisant a déjà été cité ;

— elle déprime la respiration et elle supprime la toux.

Or actuellement, dans la pathogénie des complications pulmonaires après l'anesthésie, on donne le rôle essentiel à l'hypoventilation pulmonaire et à l'hyper-sécrétion. Les théories américaines affirment que toutes les complications passent par une première phase d'atélectasie. Pour éviter ces complications, on apprend à l'opéré à faire des exercices respiratoires, des inspirations profondes, on le fait tousser en soutenant la base du thorax, pour diminuer la douleur de la cicatrice. Il y aurait donc intérêt à ne pas employer un médicament déprimant la respiration.

— Enfin, la morphine gêne la reprise d'un transit intestinal normal.

Le *Phénergan*, employé en période post-opératoire, permettra de pallier ces inconvénients.

— Ses propriétés hypnogènes et analgésiques puissantes ont déjà été étudiées. Sous son action, les opérés somnolent, leurs douleurs sont atténuées (ce fait est variable selon les individus. Chez certains, on ne peut supprimer tout à fait la morphine).

— Le *Phénergan* a l'avantage sur la morphine :

a) de ne pas déprimer la respiration;

b) de ne pas retarder la reprise du fonctionnement intestinal.

— Son rôle antithermique facilite des suites opératoires normales.

POSOLOGIE.

Le *Phénergan* est administré par voie intramusculaire à la dose :

— 1/2 ampoule, soit 0,025 le matin;

— 1 ampoule, soit 0,050 le soir;
pendant deux ou trois jours.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

Mme A. B..., cinquante et un ans, est entrée dans le service pour fibrome; malade essoufflée, depuis six ou sept ans, à chaque effort. Pas de crises d'asthme typique, mais l'hiver tousse et éprouve une certaine gêne respiratoire la nuit. Nombreux râles sibilants à l'auscultation, surtout dans l'hémithorax gauche.

Intervention le 4 janvier par le Professeur MOULONGUET : hystérectomie sub-totale.

Prémédication : morphine 1 cg. Atropine 1/4 mg. Phénergan 50 mg. Induction satisfaisante avec 0,50 pentothal — 3 mg intocostrine. Puis anesthésie à l'éther : 60 cc. pour une durée de 1 h 45.

Réanimation : 500 cc subrosan.

Au début : T.A. 14/9 — pouls 90. A la fin : T.A. 13/9 — pouls 85. Pas de vomissements au réveil. 50 mg de Phénergan le soir. Le lendemain, la malade est bien, n'éprouve aucune gêne respiratoire. On n'a pas fait de morphine.

Suites normales.

OBSERVATION N° 2.

Mme J. D..., soixante-deux ans, est entrée dans le service pour cancer gastrique diagnostiqué radiologiquement et par gastroscopie. Malade très amaigrie et en mauvais état général.

Transfusions avant l'intervention pratiquée le 13 mars par M. VERNE.

Prémédication habituelle.

Induction très rapide avec 0,40 pentothal — 9 mg intocostrine. L'intubation est très difficile à réaliser quoique la malade soit parfaitement relâchée et que les réflexes laryngés soient abolis, ce qui confirme bien l'effet de potentialisation du Phénergan, la malade n'ayant eu en effet que 0,40 de pentothal.

Intervention longue, choquante : gastrectomie totale et splénectomie. Durée : 2 h 30.

Réanimation : 300 cc subtrocan — 4 flacons de sang.

Au début : T.A. 13/8 — pouls 75. A la fin : T.A. 13/9 — pouls 90.

Réveil dans la salle d'opérations. Pas de vomissements.

Un Phénergan le soir — 1 cg de morphine la nuit.

La malade est bien le lendemain matin et les suites sont bonnes pendant les premiers jours.

OBSERVATION N° 3.

M. A. P..., trente-quatre ans, est opéré d'urgence dans le service le 15 novembre pour une blessure au niveau de l'abdomen par coup de revolver. A son arrivée : T.A. 14/9 — pouls 110.

La prémédication est faite aussitôt par voie intraveineuse, atropine et morphine; en même temps, Phénergan intramusculaire.

Pendant la préparation de l'anesthésie, le blessé perd connaissance. La tension baisse à 8/6. Une perfusion de sang est mise en route et, quand on commence l'anesthésie, la tension est remontée à 10/6.

Induction très rapide : 0,25 de pentothal — 12 mg intocostrine.

Anesthésie continuée avec du pentothal (0,30) et un peu d'éther.

M. LEGRAVEREND fait une laparotomie exploratrice qui montre une double perforation gastrique, une blessure de la loge rénale,

mais pas d'atteinte de la rate. Anesthésie très facile. Réanimation : 2 flacons de sang. A la fin : T.A. 11/8 — pouls 96.

Pas de vomissements au réveil.

Phénergan aux doses habituelles dans les trois jours suivants.

Suites opératoires parfaites, température à 37°5 le lendemain.

OBSERVATION N° 4.

M. L. C..., trente-neuf ans, est entré pour ulcus duodéal. Il avait été opéré en juin pour perforation de cet ulcère et recommençait à souffrir. Malade en bon état général.

M. CHARLES lui fait une gastrectomie le 21 novembre.

Prémédication habituelle.

Induction assez lente : 0,40 pentothal — 6 mg intocostrine permettent d'intuber l'opéré.

L'intervention dure 4 h 30. L'anesthésie est maintenue avec très peu d'éther. La courbe de tension reste remarquablement stable, 12/8 au départ — pouls 72 — 12/8,5 à la fin — pouls 100.

Réanimation : 500 cc subtosan — 2 flacons de sang — 200 cc de sérum glucosé novocaîné. A la fin : 2 cc coramine intraveineuse et 1 cc syncortyl intramusculaire.

Pas de vomissements.

Les suites opératoires sont très bonnes. La température ne dépasse pas 38° et le malade passe des nuits calmes avec une injection de Phénergan le soir.

OBSERVATION N° 5.

M. D. B..., dix-huit ans, a été traité et guéri d'une méningite tuberculeuse. Il reste des séquelles : le membre inférieur droit est rétracté en flexion. Deux interventions sont pratiquées : 1° ténotomie du genou; 2 °section du psoas. Celle-ci est faite le 12 mars par le Professeur MOULONGUET.

Prémédication habituelle.

Induction très facile avec 0,25 de pentothal — 6 mg d'intocostrine. L'anesthésie est continuée avec 0,25 de pentothal et du cyclopropane de temps en temps.

Réanimation : 500 cc de sérum glucosé novocaïné.

Au début : T.A. 12/7 — pouls 80. A la fin : T.A. 12/8 — pouls 84. Pas de vomissements au réveil. Les douleurs post-opératoires sont bien calmées par le Phénergan et les suites sont très bonnes.

OBSERVATION N° 6.

M. A. H..., trente-sept ans, est entré dans le service pour un abcès froid costal. Les radiographies montrent une décalcification de la deuxième côte droite. Le malade est asthmatique.

L'intervention, faite le 2 avril par le Docteur VERNE, a lieu un jour plus tôt qu'il n'était prévu. Il est prémédiqué par voie intraveineuse; pas de Phénergan. L'induction assez longue est obtenue avec 0,40 de pentothal. L'intubation par voie orale n'est pas possible, elle est donc faite par le nez.

La plèvre est ouverte au cours de l'intervention.

Anesthésie à l'éther : 60 cc. A la fin, le poumon est regonflé; il ne reste pas de pneumothorax.

Le lendemain, la température est à 39°, le malade est dyspnéique et cyanosé. Une injection de Phénergan est alors faite et améliore très vite l'opéré auquel on donne de l'oxygène. Le soir, une nouvelle injection de 50 mg de Phénergan lui permet de dormir. On associe à ce traitement des suppositoires de théophylline. Le lendemain, le malade est calme, température à 38°, et il n'y a plus de gêne respiratoire.

OBSERVATION N° 7.

M. M. C..., cinquante-huit ans, est entré dans le service pour gastralgies. Intervention le 10 mars par le Professeur MOULONGUET. Une gastrectomie est faite.

Prémédication habituelle.

Induction assez lente : pentothal 0,50 — intocostrine 9 mg.
On fait alors l'intubation par voie orale.

L'anesthésie est continuée à l'éther (50 cc) pour une durée de 3 h 10. Au début : T.A. 17/10 — pouls 80. Au bout de 2 h 15, la T.A. baisse à 12/7 et le pouls est très accéléré. Une perfusion de sang remplace aussitôt le subtosan. A la fin de l'intervention : T.A. 16/9 — pouls 104. Quelques nausées au réveil.

Les suites opératoires sont bonnes; température : 38°5 le lendemain. Phénergan aux doses habituelles, sans pouvoir toutefois supprimer complètement la morphine.

OBSERVATION N° 8.

Mme M. R..., cinquante et un ans, entre dans le service pour métrorragies.

Le Docteur VERNE fait, le 20 février, une hystérectomie subtotale.

Prémédication habituelle, très active, sur la malade qui est somnolente à son arrivée en salle d'opération.

Anesthésie très facile commencée avec 0,30 de pentothal — 6 mg intocostrine. On continue l'anesthésie à l'éther : 40 cc pour une durée de trois quarts d'heure.

Au début : T.A. 13/9 — pouls 100. A la fin : T.A. 14/10 — pouls 108.

Réanimation : 1 flacon subtosan.

Réveil assez tardif, sans vomissements.

Température à 38°5 le lendemain. L'opérée se plaint.

Suites normales.

OBSERVATION N° 9.

Mme P. V..., trente-huit ans, est opérée le 8 mars par le Professeur MOULONGUET d'une fistule biliaire.

Prémédication habituelle.

L'induction est très rapide : 0,20 de pentothal — 6 mg into-
costrine. Anesthésie continuée au cyclopropane. Durée de l'inter-
vention : 1 heure.

Au début : T.A. 12/7 — pouls 80. A la fin : T.A. 12/7
— pouls 98.

Réanimation : sérum glucosé novocaïné.

Réveil sur la table d'opération. Pas de vomissements.

Phénergan aux doses habituelles dans les jours suivants.

Suites sans complications.

OBSERVATION N° 10.

M. C. L..., cinquante-quatre ans, entre à l'hôpital pour un
syndrome rectal. Antécédents de dysenterie. La rectoscopie montre
qu'il s'agit d'un épithélioma. Intervention par le Professeur MOU-
LONGUET.

Prémédication habituelle.

Induction facile : 0,30 pentothal — 9 mg into-
costrine; l'in-
tubation se fait aisément. Le malade dort bien avec une anes-
thésie légère (0,75 de pentothal en tout — 12 mg into-
costrine — éther à 1 ou 2).

Réanimation : 500 cc subtosan — 2 flacons de sang —
400 cc de sérum glucosé novocaïné.

Au début : T.A. 14/8 — pouls 90. A la fin : T.A. 12/7
— pouls 104.

Vomissements abondants au réveil.

L'opéré reçoit du Phénergan aux doses habituelles les quatre
jours suivants. Les suites opératoires sont bonnes.

OBSERVATION N° 11.

M. C. C..., soixante-huit ans, entre dans le service pour une
hématurie durant depuis quatre jours. Il est opéré d'urgence le
18 mars par M. COHEN qui fait une cystostomie.

Prémédication : morphine et atropine intraveineuses.

Anesthésie locale assez bien supportée par l'opéré. Ensuite, on fait chaque soir, pendant une dizaine de jours, un Phénergan qui permet à ce malade, qui souffre, de dormir « sans se réveiller de la nuit ».

OBSERVATION N° 12.

Mme E. S..., cinquante-deux ans, entre dans le service pour fibrome. Elle est opérée par M. CHARLES le 8 février, hystérectomie sub-totale.

Prémédication habituelle très active.

Induction très rapide avec 0,25 pentothal.

L'anesthésie est facile : éther 40 cc et quelques bouffées de cyclopropane. Durée de l'intervention : 2 heures.

Au début : T.A. 13/6 — pouls 84. A la fin : T.A. 12/5 — pouls 102.

Réanimation : 1 flacon de sang.

Pas de vomissements au réveil.

Les injections de Phénergan permettent de ne faire que deux fois de la morphine dans les jours suivants.

Les suites sont légèrement fébriles pendant quatre jours puis deviennent normales.

OBSERVATION N° 13.

Mme M. D..., quarante et un ans, entre dans le service pour ablation d'un kyste de l'ovaire. Elle est opérée le 28 février par M. CHARLES qui fait une ovariectomie et une hystérectomie.

Prémédication habituelle.

Induction lente au pentothal 0,40 — intocostrine 6 mg.

Anesthésie à l'éther et quelques bouffées de cyclopropane. Durée : 1 h 30.

Réanimation : 500 cc subtosan — sérum glucosé novocaïné.

Au début : T.A. 11/8 — pouls 85. Baisse de la T.A. 9/6 à la fin de l'intervention, puis T.A. à 11,5/7 — pouls 86 quand on ramène l'opérée à son lit.

Réveil assez tardif. Pas de vomissements.

Les suites sont bonnes.

OBSERVATION N° 14.

M. S. R..., trente ans, entre dans le service pour ulcus gastrique. Les radiographies montraient un estomac ptosé, mais pas de signes d'ulcère. L'intervention est faite le 28 février par M. CHARLES et on trouve cependant un ulcus prépylorique de la face antérieure.

Prémédication habituelle.

Induction facile et rapide de l'anesthésie avec 0,25 de pentothal — 9 mg intocostrine. L'intubation est aisée.

L'anesthésie est continuée avec 0,70 de pentothal, quelques bouffées de cyclopropane — 18 mg d'intocostrine.

Réanimation : 500 cc subtosan — 1 flacon de sang.

Au début : T.A. 13/8 — pouls 70. A la fin : T.A. 12/7 — pouls 84.

Pas de vomissements au réveil.

Les suites opératoires sont bonnes. Température à 38°5 le lendemain. Le malade est calme et reposé.

OBSERVATION N° 15.

Mme M..., soixante-dix ans, a été opéré en janvier dans le service. La laparotomie a montré un cancer gastrique avec dissémination péritonéale. Seule une gastro-entérostomie est possible. Après un mois d'amélioration, de nouveau anorexie et vomissements; à la radio, aucun passage au niveau de la bouche de gastro-entérostomie.

La malade souffre continuellement, douleurs dans le ventre, nausées très pénibles.

Le Phénergan calme parfaitement les douleurs et les nausées et permet à la malade de dormir.

Dans cette observation, le Phéergan remplace parfaitement la morphine, qu'il égale comme hypnogène et analgésique.

OBSERVATION N° 16.

M. L. P..., cinquante ans, est opéré le 1^{er} mars par le Professeur MOULONGUET qui fait une gastrectomie pour ulcère. Malade en assez bon état général.

Prémédication habituelle.

Induction rapide : 0,50 pentothal — 6 mg intocostrine.

L'anesthésie est continuée avec le l'éther (60 cc) pour une durée de 3 h 30.

Réanimation : 500 cc subtosan — 1 flacon sang — 500 cc sérum glucosé novocaïne.

Au début : T.A. 13/9 — pouls 90. A la fin : T.A. 15/9 — pouls 108.

Quelques nausées assez pénibles au réveil.

Le Phénergan aux doses habituelles permet à l'opéré de passer des nuits assez calmes. Les suites sont bonnes.

OBSERVATION N° 17.

Mme A. M..., quarante-cinq ans, est entrée dans un service de médecine avec ictère et œdèmes et, de plus, syndrome hémorragique.

Une première ponction de son ascite ramène 6 litres de liquide. Elle est transférée en chirurgie où on lui fait un bouton de Murphy. Cette malade se plaint de souffrir violemment nuit et jour. Le Phénergan aux doses habituelles calme parfaitement les douleurs et permet à la malade de dormir.

OBSERVATION N° 18.

M. L. J..., quarante-trois ans, est opéré d'urgence le 13 mars pour un ulcère perforé.

Intervention par MM. COHEN et LEGRAVEREND : la laparotomie montre un ulcus prépylorique; une gastrectomie est décidée.

Prémédication : atropine — morphine intraveineuses.

Anesthésie : 1 g de pentothal — des bouffées de cyclopropane — 12 mg d'intocostrine.

Réanimation : 500 cc subtosan — 1 flacon de sang.

Après l'intervention, le soir, on fait une injection de Phénergan au malade qui est très agité toute la nuit.

On fait de nouveau du Phénergan le matin. L'opéré est agité, il se plaint; température à 38°5; l'excitation du malade est intense. On ne renouvelle pas les injections de Phénergan. Le malade se calme et tout rentre dans l'ordre. Par ailleurs, les suites sont normales. C'est le seul cas d'*intolérance au Phénergan avec agitation* que nous ayons rencontré.

OBSERVATION N° 19.

Mme M. L..., soixante-dix-huit ans, est entrée dans le service pour une fracture du col du fémur. Intervention le 1^{er} février par le Professeur MOULONGUET : enclouage du col du fémur.

Prémédication : atropine — Phénergan.

Induction très rapide : 0,15 de pentothal à 2,5 %.

Anesthésie intraveineuse : 0,60 de pentothal en tout — 15 mg d'intocostrine pour une durée de 1 h 15.

Réanimation : 1 flacon de subtosan.

La tension se maintient absolument constante à 16/9 pendant toute l'anesthésie — pouls 80 au début — 90 à la fin. La malade se réveille en salle d'opération sans vomissements. Les suites sont parfaites, le Phénergan remplaçant complètement la morphine.

OBSERVATION N° 20.

M. C. F..., soixante-douze ans, entre dans le service pour adénome prostatique.

Intervention le 14 février par le Professeur MOULONGUET.

Prémédication : phénergan — atropine.

Induction assez lente : 0,30 de pentothal à 2,5 %.

Anesthésie à l'éther : 40 cc pour une durée de 1 h 20. Au début : T.A. 14/9 — pouls 70. Après 50 minutes, chute de la

T.A. à 11/7. Celle-ci remonte rapidement après la mise en route d'une perfusion de sang. A la fin : T.A. 15/8 — pouls 90.

Pas de vomissements. Suites normales.

OBSERVATION N° 21.

Mme T. D..., quarante-huit ans, entre dans le service pour lithiase biliaire.

Intervention le 5 mars par le Professeur MOULONGUET.

Prémédication habituelle.

Induction avec 0,20 de pentothal.

Anesthésie assez longue à obtenir, malade difficile à endormir — éther 60 cc. et des bouffées de cyclopropane.

Réanimation : 500 cc de sérum glucosé novocaïné.

Au début : T.A. 13,5/8,5. A la fin : 13,5/9.

Vomissements très abondants au réveil.

Suites sub-fébriles au début, puis normales.

OBSERVATION N° 22.

Mlle A. B..., cinquante-cinq ans, est entrée dans le service pour paralysie cubitale après un traumatisme du coude. Malade épileptique. Gardénal la veille de l'intervention, le 27 février.

Prémédication habituelle.

Induction rapide : 0,40 de pentothal — intocostrine 9 mg.

Au début : T.A. 10/7. A la fin : T.A. 11/8 — pouls 100.

Anesthésie intraveineuse.

Réveil en salle d'opérations. Pas de vomissements.

Les douleurs post-opératoires sont intenses. Du Phénergan est fait matin et soir pendant une dizaine de jours et calme bien les douleurs.

OBSERVATION N° 23.

M. C. F..., dix-huit ans, entre pour appendicite. Il est très anxieux la veille de l'opération. Prémédication habituelle qui rend le malade somnolent et indifférent.

Anesthésie au pentothal puis à l'éther.

Pas de vomissements au réveil et suites normales.

OBSERVATION N° 24.

M. P. D..., soixante-six ans, entre dans le service pour adénome prostatique. Malade en bon état général, l'urée n'est pas augmentée 0,30. Le Professeur MOULONGUET fait, le 24 février, une prostatectomie transvésicale en un temps avec fermeture de la vessie.

Prémédication habituelle.

Induction facile au pentothal à 2,5 % = 0,30.

Anesthésie continuée à l'éther 50 cc.

Réanimation : 1 flacon de sang.

Au début : T.A. 13/8 — pouls 68. A la fin : T.A. 11,5/7 — pouls 80.

Pas de vomissements. Suites opératoires parfaites.

OBSERVATION N° 25.

Mlle A.-M. P..., vingt-huit ans, entre dans le service pour calcul biliaire. Elle est opérée par le Docteur VERNE, le 5 janvier.

Prémédication habituelle. Malade un peu agitée; cependant, induction très rapide : 0,25 de pentothal — 9 mg d'intocostrine.

Anesthésie à l'éther : 40 cc pour une durée de 45 minutes.

Réanimation : sérum glucosé novocaïné.

Au début : T.A. 13/6 — pouls 90. A la fin : T.A. 11/6 — pouls 78.

Pas de vomissements, mais des nausées pénibles. Suites parfaites.

OBSERVATION N° 26.

M. J. S..., vingt et un ans, est entré pour appendicite chronique. C'est un sujet assez anxieux. Prémédication habituelle qui rend le malade à peu près calme à son arrivée en salle d'opération.

Intervention le 7 mars par M. COHEN.

Induction rapide avec 0,25 de pentothal.

Anesthésie continuée à l'éther : 15 cc.

Nausées au réveil. Suites normales.

OBSERVATION N° 27.

Mme H. C..., cinquante-quatre ans, a été transférée dans le service pour cancer gastrique. Le 5 décembre, M. VERNE fait une gastrectomie totale avec splénectomie et ablation des deux tiers du pancréas.

Prémédication habituelle très efficace.

Induction très rapide : 0,15 de pentothal — 6 mg d'intocostrine. Intubation aisée et anesthésie continuée à l'éther : 50 cc pour une durée de 2 h 45.

Réanimation : 500 cc de subtosan et 2 flacons de sang.

Au début : T.A. 11/7 — pouls 100. A la fin : T.A. 13/8 — pouls 98.

Pas de vomissements. Suites difficiles.

OBSERVATION N° 28.

M. P. V..., soixante-seize ans, est entré dans le service pour lithiase vésiculaire. Le Professeur MOULONGUET fait une cholécystectomie le 12 mars.

Prémédication : Phénergan — atropine.

Induction au N₂O assez longue et passage à l'éther — 40 cc pour 1 h 15 d'intervention — intocostrine 6 mg.

Réanimation : sérum glucosé.

Au début : T.A. 12/7 — pouls 80. A la fin : T.A. 11/7 — pouls 92.

Pas de vomissements. Les suites sont bonnes.

OBSERVATION N° 29.

Mme B. B..., soixante-neuf ans, entre dans le service pour prolapsus utérin. Le Professeur MOULONGUET fait une périnéorraphie le 10 janvier.

Prémédication habituelle. Malade très calme.

Induction rapide : pentothal 2,5 % = 0,20.

Anesthésie à l'éther : 40 cc pour une durée de 1 h 30.

Réanimation : 500 cc de sérum glucosé — 1 flacon de sang.

Au début : T.A. 10/6 — pouls 90. A la fin : T.A. 12/6
— pouls 96.

Réveil tardif, sans vomissements. Suites satisfaisantes.

OBSERVATION N° 30.

M. D. E..., vingt-six ans, est entré dans le service pour gastralgies. Le malade a une grande appréhension de l'intervention, faite le 22 février par M. LEGRAVEREND.

Prémédication habituelle : malade somnolent.

Induction facile : 0,30 de pentothal. Puis quelques bouffées de cyclopropane et passage à l'éther — 70 cc pour une durée de 2 h 45.

Réanimation : 500 cc de subrosan — 2 flacons de sang.

Réveil assez tardif; pas de vomissements. Les suites sont bonnes.

OBSERVATION N° 31.

M. A. H..., soixante-trois ans, entre dans le service pour une hernie inguinale droite. C'est un bronchitique chronique, il tousse souvent la nuit, mais n'a pas de crises d'asthme typiques.

Il est opéré le 27 janvier par M. CHARLES.

Prémédication habituelle.

Induction rapide de 0,20 de pentothal.

Anesthésie facile continuée à l'éther.

Au début : T.A. 12/7 — pouls 76. A la fin : T.A. 13/8
— pouls 84.

Pas de vomissements au réveil. Les nuits sont calmes pendant les jours suivant l'intervention et le malade ne tousse pas et dort bien après l'injection de Phénergan.

OBSERVATION N° 32.

Mme G. J..., quarante-cinq ans, est entrée pour ménorragies très intenses. Après hystéroggraphie, elle est opérée le 3 février par M. LEGRAVEREND.

Prémédication habituelle : malade un peu angoissée cependant. Induction assez longue : 0,40 de pentothal — 6 mg d'intocostrine.

Anesthésie continuée à l'éther — 50 cc pour une durée de 1 h 30.

Au début : T.A. 14/8 — pouls 96. Après 1 heure, la T.A. baisse à 11/6, la perfusion est accélérée et, à la fin, T.A. 15/9 — pouls 88.

Pas de vomissements. Pas de complications post-opératoires.

OBSERVATION N° 33.

Mme M. L.-P..., quarante-huit ans, subit une intervention de Halsted le 25 février.

Prémédication habituelle : malade calme.

Induction : 0,25 de pentothal — puis anesthésie à l'éther — 60 cc pour une durée de 1 h 30.

Réanimation : 400 cc de subtosan — 1 flacon de sang.

T.A. remarquablement constante 13/8 — pouls 80. Mais après l'intervention, alors qu'on asseoit la malade pour faire le pansement, chute brusque de la T.A. à 8/5.

La malade étant étendue de nouveau, la T.A. remonte à 11/6.

Pas de vomissements au réveil. La T.A. reste normale au cours de la journée suivante. Les suites sont bonnes.

OBSERVATION N° 34.

Mlle G. S..., vingt ans, est opérée par M. COHEN pour une hernie inguinale droite.

Prémédication habituelle donnant un bon résultat.

Induction : pentothal 0,25. Anesthésie continuée à l'éther — 40 cc pour une durée de 1 heure.

Au début : T.A. 10/7 — pouls 80. A la fin : T.A. 10,5/6
— pouls 84.

Réveil rapide sans vomissements et suites normales.

OBSERVATION N° 35.

Mme S. A..., trente-huit ans, déjà opérée pour un cancer du sein, fait des métastases vertébrales. Le 15 février, le Docteur VERNE fait une castration bilatérale et implantation de pellets de testostérone.

Induction facile : 0,25 de pentothal.

L'anesthésie est maintenue sur un plan léger : 0,50 de pentothal en tout — 25 cc d'éther — 9 mg d'intocostrine pour une durée de 35 minutes.

Réanimation : sérum glucosé.

Au début : T.A. 13/7 — pouls 80. A la fin : T.A. 12/7
— pouls 88.

Réveil immédiat après une injection de maxiton.

Pas de vomissements mais des nausées au réveil.

Douleurs post-opératoires très intenses et non calmées par la morphine.

OBSERVATION N° 36.

Mme C. A..., soixante-sept ans, est entrée dans le service pour cholécystectomie; malade en mauvais état général; anémie; hypoprotidémie. Perfusions de sang et plasma pré-opératoire.

Prémédication : Phénergan — atropine.

Intervention le 5 novembre par le Professeur MOULONGUET.

Induction au pentothal : 0,20 à 2,5 %. Passage à l'éther
— 50 cc pour une durée de 1 h 15.

Réanimation : sérum glucosé — sang.

Au début : T.A. 13/9 — pouls 100. A la fin : T.A. 12/8
— pouls 84.

Pas de vomissements au réveil. Suites un peu fébriles.

Perfusions répétées, la diurèse restant longtemps insuffisante.

OBSERVATION N° 37.

M. L. C..., vingt-six ans, a une éventration à la suite d'une péritonite appendiculaire. Il est opéré le 15 janvier par M. CHARLES.

Prémédication habituelle. Malade assez résistant à l'anesthésie. Induction lente : 0,50 de pentothal — 6 mg d'intocostrine.

Anesthésie assez difficile : éther — 60 cc pour une durée de 1 h 10.

Au début : T.A. 12/7. A la fin : T.A. 13,5/9 — pouls 96.

Réveil assez rapide sans vomissements. Bonnes suites.

OBSERVATION N° 38.

M. M. D..., cinquante-neuf ans, est entré pour une volumineuse hernie inguinale. Grippé à son arrivée, il n'est opéré que quinze jours plus tard. C'est un malade faisant des bronchites tous les hivers. Il est opéré par M. LEGRAVEREND.

Prémédication habituelle.

Induction assez rapide avec 0,30 de pentothal.

L'anesthésie est continuée à l'éther — 40 cc pour une durée de 1 h. 10.

Réanimation : 500 cc de sérum glucosé.

Au début : T.A. 15/8 — pouls 86. A la fin : T.A. 13/7 — pouls 94.

Pas de vomissements au réveil. Suites un peu fébriles — 38°5 pendant quelques jours.

OBSERVATION N° 39.

M. E. T..., soixante-trois ans, entre dans le service pour un kyste de l'épididyme. Il est opéré le 24 janvier par M. CHARLES.

Prémédication habituelle. Malade calme.

Induction rapide : pentothal 2,5 % = 0,25.

Anesthésie facile au cyclopropane. Durée de l'intervention : 1 heure.

Au début : T.A. 17/10 — pouls 70. A la fin : T.A. 16/10 — pouls 84.

Réveil en salle d'opération — sans vomissements. Suites normales.

OBSERVATION N° 40.

Mme R. T..., quarante ans, entre dans le service pour un fibrome. Le Docteur VERNE fait une hystérectomie sub-totale le 16 janvier.

Prémédication habituelle. Malade un peu agitée.

Induction longue : 0,35 de pentothal — 6 mg d'intocostrine.

Anesthésie à l'éther — 50 cc pour une durée de 1 h 45.

Réanimation : 500 cc de subtosan — 1 flacon de sang.

Au début : T.A. 9/6 — pouls 110. A la fin : T.A. 12/7 — pouls 98.

Pas de vomissements au réveil. Douleurs post-opératoires bien calmées par le Phénergan. Suites un peu fébriles.

OBSERVATION N° 41.

Mme S. F..., soixante-quatre ans, est opérée par M. CHARLES pour une éventration. C'est une malade bronchitique.

Prémédication habituelle. Malade très calme.

Induction rapide : 0,25 de pentothal.

Quelques bouffées de cyclopropane et passage à l'éther — 60 cc pour une durée de 1 h 30.

Réanimation : 300 cc de subtosan — 1 flacon de sang.

Au début : T.A. 15/8 — pouls 80. A la fin : T.A. 12/7 — pouls 92.

Pas de vomissements au réveil. Suites normales.

CONCLUSIONS

Nous pouvons maintenant tirer différentes conclusions de cette étude et des observations.

I. — PERIODE PRE-OPERATOIRE

PRÉMÉDICATION.

Le 3277 RP se révèle un produit intéressant comme prémédication puisqu'il possède les propriétés habituellement demandées à celle-ci (sauf la diminution des sécrétions; il doit donc toujours être associé à l'atropine ou à la scopolamine).

Dans de nombreux cas, sujets intolérants à la morphine, vieillards, sujets déficients, il peut remplacer la morphine. Dans les autres cas, il y a intérêt à l'associer à celle-ci, car ses propriétés ont une action favorable au cours de l'anesthésie. Les observations montrent que cette triple prémédication : atropine, morphine, 3277 RP, est le plus souvent très active, les malades arrivant calmes et même somnolents en salle d'opération.

II. — PERIODE PER-OPERATOIRE

ACTION DE POTENTIALISATION.

Le 3277 RP a sur l'anesthésie une action de potentialisation permettant d'employer moins d'anesthésique.

En effet, les anesthésies ont été en général faciles. L'induction est rapide, avec des doses peu importantes de pentothal. La potentialisation 3277 RP-curare se vérifie dans beaucoup de cas où, avec très peu d'intocostrine, on obtient un relâchement musculaire parfait qui a facilité l'intubation quand elle était nécessaire. L'anesthésie est ensuite continuée à l'éther; le plus souvent, les quantités utilisées sont faibles, ce qui permet d'obtenir un réveil plus rapide.

ACTION ANTI-CHOC.

Le 3277 RP, en diminuant la perméabilité capillaire, a des propriétés anti-choc puissantes. On peut constater que dans la plupart des observations, la tension se maintient à peu près constante au cours de l'anesthésie. Or, beaucoup des interventions que nous rapportons sont graves et choquantes. On ne saurait attribuer ce résultat au 3277 RP seulement, car des perfusions per-opératoires sont faites systématiquement dans les interventions graves.

Cependant, sans aucun doute, le 3277 RP augmente la résistance de l'organisme vis-à-vis du choc, et contribue à maintenir l'opéré dans un état satisfaisant au cours de ces opérations.

III. — PERIODE POST-OPERATOIRE

ACTION SUR LES VOMISSEMENTS.

Les résultats au point de vue des vomissements sont intéressants puisque sur quarante et un cas, il n'y a eu que deux fois des vomissements, et dans quatre cas des nausées. A ce point de vue, le 3277 RP semble réaliser une protection assez efficace.

ACTION ANALGÉSIQUE.

Dans les suites opératoires, le 3277 a permis de diminuer considérablement les doses de morphine, en évitant les inconvénients de cette dernière, et en calmant aussi bien les douleurs post-opératoires.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOULONGUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BICKEL. — La médication antihistaminique en médecine interne. (*Rapport au XXXVI^e Congrès de Médecine*, octobre 1947.)
- DECOURT (J.) et PARROT (J.-L.). — Les bases physiologiques et physio-pathologiques de la médication antihistaminique. (*Rapport au XXVI^e Congrès de Médecine*, octobre 1947.)
- FLAMANT. — Les antihistaminiques de synthèse. (*Revue Médicale de Suisse Romande*, avril 1949.)
- GATÉ, PELLERAT. — Etat actuel de la chimiothérapie par les antihistaminiques de synthèse en France. (*Progressus Medicinæ*, octobre 1949.)
- GOLDBLAT. — Action de la pyridoxine sur les vomissements post-opératoires. (*Anesthésie et Analgésie*, 1950.)
- HALPERN. — Recherches sur une nouvelle série chimique de corps doués de propriétés antihistaminiques et antianaphylactiques : les dérivés de la thiodiphénylamine. (*Archives Internationales de Pharmacodynamie*, 1947.)
- HALPERN. — Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse. (*Presse Médicale*, 65, 1949.)
- HALPERN, BRIOT. — Action des antihistaminiques sur la température chez le rat normal et surrénalectomisé. (*Société de Biologie*, 14 mai 1949.)

- HALPERN, CHMEL. — Etude de l'action de quelques antihistaminiques sur la température du lapin. (*Société de Biologie*, 14 mai 1949.)
- LABORIT. — La thérapeutique neuro-végétative du choc et de la maladie post-traumatique. (*Presse Médicale*, 9 février 1950.)
- Les antihistaminiques de synthèse en chirurgie. (*Semaine des Hôpitaux*, 69, 1950.)
- LABORIT, LÉGER. — Utilisation d'un antihistaminique de synthèse en thérapeutique pré, per, post-opératoire. (*Presse Médicale*, 27, avril 1950.)
- LABORIT. — Réflexions sur la potentialisation des anesthésiques généraux et les anesthésies combinées. (*Anesthésie et Analgésie*, n° 3, juin 1950.)
- La potentialisation des anesthésiques généraux. (*Presse Médicale*, 23, avril 1950.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT, HAMBURGER, HALPERN. — Un nouvel antihistaminique de synthèse. (*Presse Médicale*, 58, 1947.)
- PERRAULT, VIGNALOU. — La place des antihistaminiques en thérapeutique. (*Revue de Pathologie Comparée, et d'Hygiène générale*, 1948.)
- SIGWALD. — Action sur la maladie de Parkinson du 3015 RP et du 3277 RP. (*Revue Neurologique*, n° 10, 1947.)
- Action sur le syndrome pyramidal du 3277 RP. (*Revue Neurologique*, n° 9, 1948.)
- VIAUD. — Les antihistaminiques de synthèse. (*Progressus Medicinae*, t. IV, nov. 1949.)